

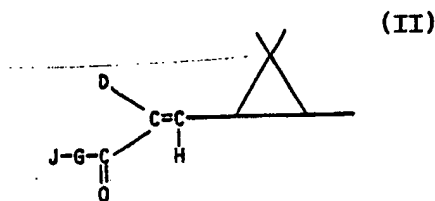
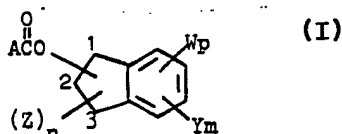


DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

DEMANDE INTERNATIONALE		WO 89/ 08096	
(51) Classification internationale des brevets⁴ : C07C 69/74, 69/743, 69/747 C07C 35/32, 35/52, A01N 53/00 A61K 31/215		A1	(11) Numér de publication internationale: (43) Date de publication internationale: 8 septembre 1989 (08.09.89)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR89/00087 (22) Date de dépôt international: 3 mars 1989 (03.03.89) (31) Numéro de la demande prioritaire: 88/02694 (32) Date de priorité: 3 mars 1988 (03.03.88) (33) Pays de priorité: FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): ROUSSEL-UCLAF [FR/FR]; 35, boulevard des Invalides, F-75007 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : BABIN, Didier [FR/FR]; 22, rue de la Grenouillette, F-78180 Montigny (FR). DEMOUTE, Jean-Pierre [FR/FR]; 65, avenue Foch, F-93360 Neuilly-Plaisance (FR). TESSIER, Jean [FR/FR]; 30, rue Jean-Moulin, F-94300 Vincennes (FR).		(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Roussel-Uclaf, 111, route de Noisy, F-93230 Romainville (FR). (81) Etats désignés: AT (brevet européen), BE (brevet européen), CH (brevet européen), DE (brevet européen), FR (brevet européen), GB (brevet européen), IT (brevet européen), JP, LU (brevet européen), NL (brevet européen), SE (brevet européen), US. Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>	

(54) Title: NEW PYRETHRINOID ESTERS CARRYING AN INDANYL RING, PREPARATION METHOD AND APPLICATION AS PESTICIDES

(54) Titre: NOUVEAUX ESTERS PYRETHRINOÏDES PORTANT UN NOYAU INDANYLE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION COMME PESTICIDES



(57) Abstract

The invention relates to compounds having the formula (I) wherein the radical A is represented by the formula (II) wherein D is hydrogen, halogen, alkoxy, G is oxygen or sulphur, J is alkyl, aryl or a heterocycle optionally substituted, Z is hydrogen, halogen, alkyl, aryl or a keto group, n is 1, 2 or 3; Y is hydrogen, halogen, CF₃, CN, alkyl, aryl, m being 1 or 2; W is either one of the values indicated for Y, or NO₂, OCH₃, N₃, N(R₄)₂ or SnR₅, R₄ and R₅ representing hydrogen or alkyl, p being 1 or 2. The compounds (I) have interesting pesticidal properties.

(57) Abrégé

L'invention concerne les composés de la formule (I), dans laquelle le radical A représente la formule (II) où D représente un hydrogène, un halogène, un alcoyle, G représente oxygène ou soufre, J représente un alkyle, un aryle, ou un hétérocycle éventuellement substitué, Z représente un hydrogène, un halogène, un alkyle, un aryle ou un groupement céto, n représente 1, 2 ou 3; Y représente un hydrogène, un halogène, CF₃, CN, un alkyle, un aryle, m représentant 1 ou 2; W représente soit l'une des valeurs indiquées pour Y, soit NO₂, OCH₃, N₃, N(R₄)₂ ou SnR₅, R₄ et R₅ représentant un hydrogène ou un alkyle, p représentant 1 ou 2. Les composés (I) présentent d'intéressantes propriétés pesticides.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

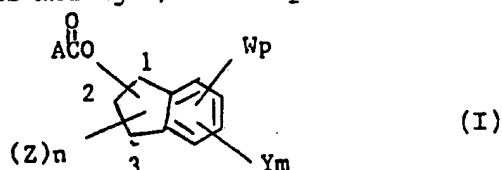
Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AT	Austria	FR	France	ML	Mali
AU	Australia	GA	Gabon	MR	Mauritania
BB	Barbados	GB	United Kingdom	MW	Malawi
BE	Belgium	HU	Hungary	NL	Netherlands
BG	Bulgaria	IT	Italy	NO	Norway
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Romania
BR	Brazil	KP	Democratic People's Republic of Korea	SD	Sudan
CF	Central African Republic	KR	Republic of Korea	SE	Sweden
CG	Congo	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CH	Switzerland	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CM	Cameroon	LU	Luxembourg	TD	Chad
DE	Germany, Federal Republic of	MC	Monaco	TG	Togo
DK	Denmark	MG	Madagascar	US	United States of America
FI	Finland				

Nouveaux esters pyréthrinoïdes portant un noyau indanyle, leur procédé de
préparation et leur application comme pesticides.

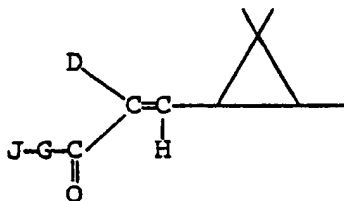
La présente invention concerne de nouveaux esters pyréthrinoïdes portant un noyau indanyle, leur procédé de préparation et leur application comme pesticides.

L'invention a pour objet sous toutes les formes isomères 5 possibles, ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :



10

dans laquelle le radical ACO est fixé en position 1 ou 2, A représentant le radical :



15

dans lequel D représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, G représente un atome
20 d'oxygène ou de soufre et J représente ou bien un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents, ou bien un

- groupe aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels identiques ou différents, ou bien un radical hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents,
- 5 - Z en position 1, 2, ou 3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone ou un groupement céto, n représentant le nombre 1, 2 ou 3 ;
- 10 - Y en position quelconque sur le noyau aromatique représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical CF_3 , un radical CN, un radical aryle éventuellement substitué renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué
- 15 par un ou plusieurs atomes d'halogène par un radical CN , $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}_1$, CO_2R_2 ou OR_3 , R_1 , R_2 et R_3 représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, un radical aryle éventuellement substitué renfermant jusqu'à 14 atomes de
- 20 carbone, m représentant le nombre 1 ou le nombre 2.
- W en position quelconque sur le noyau phényle, représentant soit l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour Y, soit un radical NO_2 , OCH_3 , N_3 , $\text{N}(\text{R}_4)_2$ ou SnR_5 , R_4 et R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- 25 renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, p représentant le nombre 1 ou le nombre 2, à la condition que si Z et W représentent un atome d'hydrogène,
- si le radical $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{AC}-\text{O}$ est en position 2 et si n représente le nombre 1, Y ne représente pas un radical phényle en position 4.
- 30 Lorsque Z, Y ou W représente un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de fluor, de chlore ou de brome.
- Lorsque Z, Y, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ou R_5 représente un radical alkyle saturé linéaire ou ramifié, il s'agit de préférence d'un radical méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, isobutyle, n-
- 35 pentyle, n-hexyle, tert-butyle ou tert-pentyle ou néo-pentyle.
- Lorsque Z, Y, W, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ou R_5 représente un radical alkyle insaturé, il s'agit de préférence d'un radical éthylénique comme, par exemple, d'un radical vinyle, allyle, 1,1-diméthylallyle, 2-butényle

ou d'un radical acétylénique comme, par exemple, le radical éthyne ou propynyle.

Lorsque Z, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄ ou R₅ représente un radical alkyle cyclique, il s'agit de préférence d'un radical cyclopropyle, 5 cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Lorsque Z, Y, W, R₁, R₂ ou R₃ représente un radical aryle, il s'agit de préférence d'un radical phényle.

Lorsque D représente un atome d'halogène, il s'agit de préférence d'un atome de fluor, de chlore ou de brome.

10 Lorsque J représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, on entend de préférence par alkyle un radical renfermant de 1 à 8 atomes de carbone comme, par exemple, le radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle ou tert-butyle et par groupement fonctionnel l'un de ceux cités dans la demande européenne 15 publiée sous le n° 50534.

J peut également représenter un radical alkyle substitué par un radical aryle, notamment par un radical phényle éventuellement substitué.

Lorsque J représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, on peut citer comme valeurs préférées de J, les

20 radicaux :

- (CH₂)_{n₁}-C(Hal)₃ dans lequel n₁ est un entier de 1 à 8 et Hal un atome d'halogène, par exemple le radical -CH₂-CCl₃, -CH₂-CF₃,

-CH₂-CH₂-CCl₃ ou -CH₂-CH₂-CF₃;

- (CH₂)_{n₂}-CH(Hal)₂ dans lequel Hal est défini comme ci-dessus et

25 n₂ est un nombre de 0 à 8, par exemple le radical -CH₂-CHCl₂,

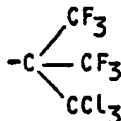
-CH₂-CHF₂ ou -CHF₂;

- (CH₂)_{n₁}-CH₂(Hal) dans lequel n₁ et Hal sont définis comme ci-dessus par exemple le radical -CH₂-CH₂Cl ou -CH₂-CH₂F,

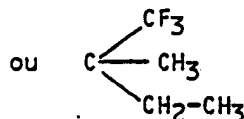
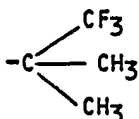
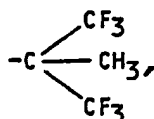
-C [C(Hal)₃]₃ dans lequel Hal est défini comme ci-dessus, par

30

exemple le radical -C (CF₃)₃ ou

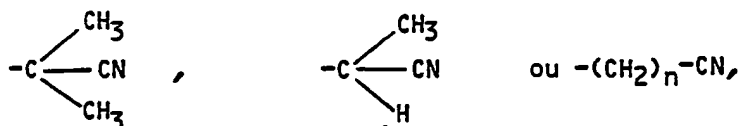


35



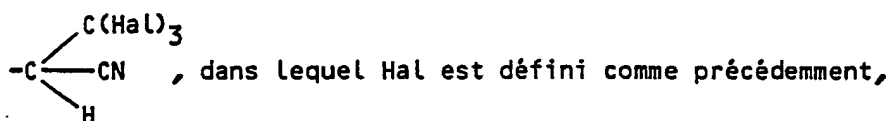


5



dans lequel n est défini comme précédemment,

10



15

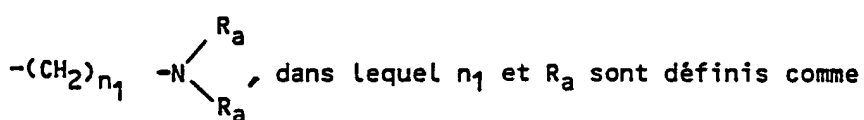


$-(\text{CH}_2)_{n_1}-\text{OR}_a$, dans lequel n_1 est défini comme précédemment et

20 R_a représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, comportant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple le radical

$-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$;

25

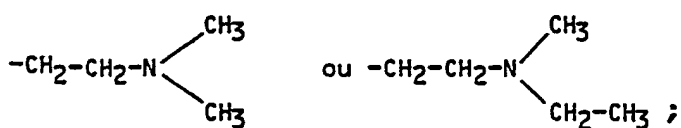


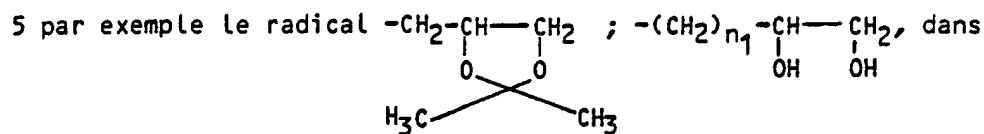
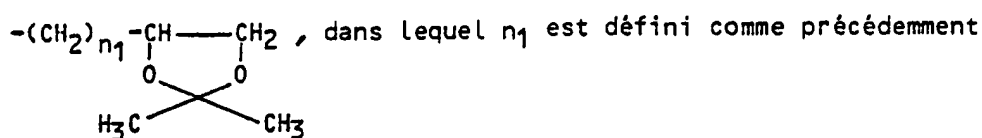
précédemment et les deux radicaux R_a peuvent être différents entre eux,

30

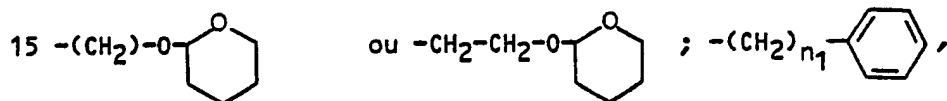
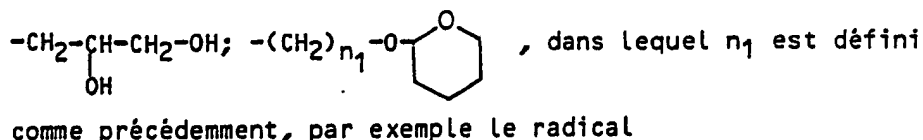


35

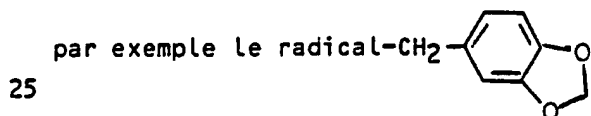
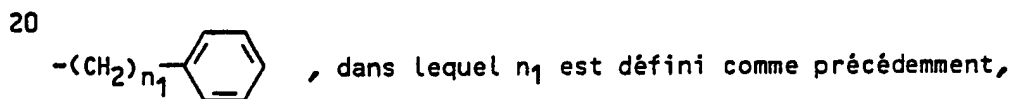




lequel n_1 est défini comme précédemment par exemple le radical



dans lequel n_1 est défini comme précédemment, par exemple le radical benzyle ou phénéthyle ;



25

Lorsque J représente un radical aryle éventuellement substitué, il s'agit de préférence du radical phényle éventuellement substitué.

Lorsque J représente un radical hétérocyclique, il s'agit de 30 préférence des radicaux pyridyle, furyle, thiényle, oxazolyle ou thiazolyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés de formule I dans lesquels D représente un atome d'hydrogène ou de fluor, G un atome d'oxygène, et J un radical alkyle linéaire ramifié ou 35 cyclique saturé ou insaturé renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut également citer les composés dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou

de fluor, et ceux dans lesquels W représente un atome d'hydrogène. On peut également citer les composés dans lesquels le radical $A-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-O$ est en position 1 ou encore ceux dans lesquels Y est en position 4 et m 5 représente le nombre 1.

Parmi les composés préférés, on peut citer en outre les composés dans lesquels Y représente un atome de brome, un groupement $-C\equiv N$, $-CH_2-CH=CH_2$, $-CH_2-C\equiv CH$, $-CH_2-C\equiv CN$ et tout particulièrement les composés dans lesquels Y représente le radical $-CH_2C\equiv CH$.

10 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut naturellement citer les composés dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et notamment les composés des exemples 1, 2, 5, 6, 7, 32, 35, 54, 56 et 57.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes propriétés 15 qui permettent leur utilisation dans la lutte contre les parasites ; il peut s'agir par exemple de la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les parasites des animaux à sang chaud. C'est ainsi que l'on peut utiliser les produits de l'invention pour lutter contre les insectes, les nématodes et les acariens parasites 20 des végétaux et des animaux.

L'invention a donc pour objet l'application des composés de formule (I) à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les parasites des animaux à sang chaud.

Les produits de formule (I) peuvent donc être utilisés notamment pour 25 lutter contre les insectes dans le domaine agricole, pour lutter par exemple contre les pucerons, les larves de lépidoptères et les coléoptères. Ils sont utilisés à des doses comprises entre 1 g et 300 g de matière active à l'hectare.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés pour lutter 30 contre les insectes dans les locaux, pour lutter notamment contre les mouches, les moustiques et les blattes.

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer ceux des exemples 1, 2, 5, 6, 7, 32, 35, 54, 56 et 57.

Les produits de formule (I) peuvent aussi être utilisés pour lutter 35 contre les acariens parasites des végétaux.

Les composés de formule (I) peuvent aussi être utilisés pour lutter contre les nématodes parasites des végétaux.

Les composés de formule (I) peuvent encore être utilisés pour lutter

contre les acariens parasites des animaux, pour lutter par exemple contre les tiques et notamment les tiques de l'espèce Boophilus, ceux de l'espèce Hyalomnia, ceux de l'espèce Amblyomma et ceux de l'espèce Rhipicephalus, ou pour lutter contre toutes sortes de gales et notamment la gale
5 sarcoptique, la gale psoroptique et la gale chorioptique.

L'invention a donc également pour objet les compositions destinées à la lutte contre les parasites des animaux à sang chaud, les parasites des locaux et des végétaux, caractérisées en ce qu'elles renferment au moins l'un des produits définis ci-dessus.

10 L'invention a notamment pour objet les compositions insecticides renfermant comme principe actif au moins l'un des produits définis ci-dessus.

Les compositions selon l'invention sont préparées selon les procédés usuels de l'industrie agrochimique ou de l'industrie vétérinaire ou de
15 l'industrie des produits destinés à la nutrition animale.

Ces compositions peuvent se présenter sous forme de poudres, granulés, suspensions, émulsions, solutions, solutions pour aérosols, bandes combustibles, appâts ou autres préparations employés classiquement pour l'utilisation de ce genre de composés.

20 Outre le principe actif, ces compositions contiennent, en général, un véhicule et/ou un agent tensio-actif, non ionique, assurant, en outre, une dispersion uniforme des substances constitutives du mélange. Le véhicule utilisé peut être un liquide, tel que l'eau, l'alcool, les hydrocarbures ou autres solvants organiques, une huile minérale, animale ou végétale,
25 une poudre telle que le talc, les argiles, les silicates, le kieselguhr ou un solide combustible.

Les compositions insecticides selon l'invention contiennent de préférence de 0,005% à 10% en poids de matière active.

Selon un mode opératoire avantageux, pour un usage dans les locaux,
30 les compositions selon l'invention sont utilisées sous forme de compositions fumigantes.

Les compositions selon l'invention peuvent alors être avantageusement constituées, pour la partie non active, d'un serpentín insecticide (ou coil) combustible, ou encore d'un substrat fibreux incombustible. Dans ce
35 dernier cas, le fumigant obtenu après incorporation de la matière active est placé sur un appareil chauffant tel qu'un électromosquito destroyer.

Dans le cas où l'on utilise un serpentín insecticide, le support inerte peut être, par exemple, composé de marc de pyrèthre, poudre de Tabu

(ou poudre de feuilles de *Machilus Thumbergii*), poudre de tige de pyrèthre, poudre de feuille de cèdre, poudre de bois (telle que la sciure de pin) amidon et poudre de coque de noix de coco. La dose de matière active peut alors être, par exemple, de 0,03 à 1 % en poids.

5 Dans le cas où l'on utilise un support fibreux incombustible, la dose de matière active peut alors être, par exemple, de 0,03 à 95 % en poids.

Les compositions selon l'invention pour un usage dans les locaux peuvent aussi être obtenues en préparant une huile pulvérisable à base de principe actif, cette huile imbibant la mèche d'une lampe et étant alors
10 soumise à la combustion.

La concentration du principe actif incorporé à l'huile est, de préférence, de 0,03 à 95 % en poids.

L'invention a également pour objet, les compositions acaricides renfermant comme principe actif au moins un des produits de formule (I)
15 définie ci-dessus.

L'invention a également pour objet les compositions nématicides renfermant comme principe actif au moins un des produits de formule (I) ci-dessus.

Les compositions insecticides selon l'invention, comme les
20 compositions acaricides et nématicides peuvent être additionnées éventuellement d'un ou plusieurs autres agents pesticides. Les compositions acaricides et nématicides peuvent se présenter notamment sous forme de poudre, granulés, suspensions, émulsions, solutions.

Pour l'usage acaricide, on utilise de préférence des poudres
25 mouillables, pour pulvérisation foliaire, contenant de 1 à 80 % ou des liquides pour pulvérisation foliaire, contenant de 1 à 500 g/l de principe actif. On peut également employer des poudres pour poudrage foliaires contenant de 0,05 à 3 % de matière active.

Pour l'usage nématicide, on utilise de préférence des liquides
30 pour traitement des sols contenant de 300 à 500 g/l de principe actif.

Les composés acaricides et nématicides selon l'invention sont utilisés, de préférence, à des doses comprises entre 1 et 100 g de matière active à l'hectare.

L'invention a également pour objet les compositions acaricides
35 destinées à la lutte contre les acariens parasites des animaux à sang chaud, notamment contre les tiques et les gales, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif, au moins l'un des produits de formule (I) définie ci-dessus.

Pour exalter l'activité biologique des produits de l'invention, on peut les additionner à des synergistes classiques utilisés en pareil cas tel le 1-(2,5,8-trioxadodécyl) 2-propyl 4,5-méthylènedioxy benzène (ou butoxyde de pipéronyle) ou la N-(2-éthyl heptyl) bicyclo[2,2-1] hept-5-ène-5,2,3-dicarboximide, ou le pipéronyl bis [2-(2'-n-butoxy éthoxy) éthyl] acétal (ou tropital).

Lorsqu'il s'agit de lutter contre les acariens parasites des animaux, on incorpore très souvent les produits de l'invention dans des compositions alimentaires en association avec un mélange nutritif adapté à l'alimentation animale. Le mélange nutritiel peut varier selon l'espèce animale, il peut renfermer des céréales, des sucres et des grains, des tourteaux de soja, d'arachide et de tournesol, des farines d'origine animale, par exemple des farines de poissons, des acides aminés de synthèse, des sels minéraux, des vitamines et des anti-oxydants.

15 L'invention a donc également pour objet les compositions destinées à l'alimentation animale, renfermant comme principe actif au moins l'un des produits de formule (I) telle que définie précédemment.

On peut indiquer également que les produits de l'invention peuvent être utilisés comme biocides ou comme régulateurs de croissance.

20 L'invention a également pour objet les associations douées d'activité insecticide, acaricide ou nématicide, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, d'une part un au moins des composés de formule générale (I), et d'autre part, un au moins des esters pyrèthrinoïdes choisis dans le groupe constitué par les esters

25 d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido méthylque, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylque, d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques des acides chrysanthémiques, par les esters d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylque des acides 2,2-diméthyl 3-(2-oxo 3-tétrahydrothiophénylidène méthyl) cyclopropanecarboxyliques par les esters
30 d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques des acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dichlorovinyl) cyclopropanecarboxyliques, par les esters d'alcool-alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques d'acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropane carboxyliques, par les esters d'alcool 3-phénoxy benzylique des acides 2-parachlorophényle
35 2-isopropyl acétiques, par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido-méthylque, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylque, d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques des acides 2,2-diméthyl 3-(1,2,2,2-tétrahalo éthyl)cyclopropane

carboxyliques, dans lesquels "halo" représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, étant entendu que les composés (I) peuvent exister sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles de même que les copules acides et alcools des esters pyréthrinaïdes ci-dessus.

5 Les associations selon l'invention présente notamment l'intérêt soit de permettre de combattre, par la polyvalence de leur action, une gamme de parasites, plus étendue, soit de manifester, dans certains cas, un effet de synergie.

L'invention a pour objet les compositions pesticides définies précédemment, caractérisées en ce qu'elles renferment en outre un synergiste des pyréthrinaïdes.

Comme synergistes classiques utilisés en pareil cas, on peut citer le 1-(2,5,8-trioxadodécyl) 2-propyl 4,5-méthylène dioxy benzène (ou butoxyde de pipéronyle) ou le N-(2-éthyl heptyl) bicyclo [2,2-1] hept-5-èn-15 2,3-dicarboximide, ou le pipéronal bis[2-(2'-n-butoxy éthoxy) éthyl] acétal (ou tropital).

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :

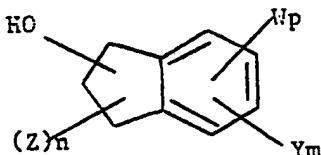
20



(II)

dans laquelle A est défini comme précédemment ou un dérivé fonctionnel de cet acide à l'action d'un alcool de formule (III) :

25



(III)

30 dans laquelle W, Y, Z, m, n et p sont définis comme précédemment pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

Les composés de formule (III) sous forme racémique sont des composés connus d'une façon générale, décrits ou envisagés dans Agr. Biol. Chem. 1978, 42, 1365.

35 Les composés de formule (III) sous forme dédoublée sont nouveaux et peuvent être préparés par hydrolyse enzymatique des esters correspondants. Pour réaliser l'hydrolyse enzymatique, on peut utiliser une lipase par exemple la lipase de pancréas de porc, comme il sera indiqué ci-après dans la

partie expérimentale.

Les composés de formule (III) sous forme dédoublée sont en eux-mêmes objet de la présente invention.

Certains produits de formule (III) sous forme racémique sont nouveaux et sont en eux-mêmes un des objets de la présente invention. Leur préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.

On mélange 0,58 g d'acide [1Rcis (Z)] 2,2-diméthyl (1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl cyclopropanecarboxylique 6 ml de chlorure de méthylène, 0,42 g de (RS) 4-(2-propényl) 1-indanol, 50 mg de 4-diméthylamino pyridine et refroidit à 0°C. On ajoute goutte à goutte 0,51 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 1,5 ml de chlorure de méthylène et agite durant 17 heures à température ambiante. On essore l'urée formée et concentre à sec le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un mélange hexane-éther isopropylique (9-1) et sépare 0,43 g de produit impur et 0,46 g de produit attendu pur. Après chromatographie sur silice, on purifie la fraction impure, en éluant par un mélange hexane-éther isopropylique (9,5-0,5) et récupère encore 0,34 g de produit pur.

[alpha]_D = +53,5° ± 2,5 c = 0,4 % CHCl₃

L'alcool utilisé au départ est préparé selon le procédé décrit dans Agr. Biol. Chem. 1978 42 1365.

Exemple 2 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(2-fluoro 3-éthoxy 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.

[alpha]_D = +20,7° ± 2° c = 0,4 % CHCl₃

Exemple 3 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 2-indanyle.

[alpha]_D = +19,5° ± 1° c = 1% CHCl₃

Exemple 4 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 2-indanyle.

Spectre RMN CDCl₃ ppm :

- 1,23-1,3 : .H des méthyles géminés
 1,48 : H du tert-butyle
 1,78 1,93 : H en position 1 du cycle cyclopropane
- 5
- 4,78 à 5,2 : H en position 3 du groupe 2-propényle
 2,7 à 3,5 : H₃ du cyclopropyle et H des groupes -CH₂-
 5,3 à 6,12 : H en position 2 du groupe 2-propényle
- 10 6,3 à 7 : H en position 1 du groupe 3-tertbutoxy, 3-oxo 1-propényle
- 5,65-5,8 : H en position 2 du groupe 3-tertbutoxy, 3-oxo 1-propényle
 7,06 : H aromatiques
- 15 Exemple 5 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
 [alpha]_D = +31° ± 1° c=1% CHCl₃
Exemple 6 : [1R-[1alpha(R*),3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle
- 20 [alpha]_D = +98° ± 2° 1% CHCl₃
 Alcool : (voir préparation 22).
Exemple 7 : [1R-[1alpha(R*) 3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- 25 [alpha]_D +104,5° ± 2° c=0,85% CHCl₃
Exemple 8 : [1R-[1alpha(S*) 3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- 30 [alpha]_D = -53° ± 1,5° c=1% CHCl₃
Exemple 9 : [1R-[1alpha(S*) 3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
 [alpha]_D = -33° ± 1,5° c=1% CHCl₃
- 35 Exemple 10 : [1R-[1alpha,3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de [cis(+)] 2-fluoro 4-(1-propényl) 1-indanyle].

$[\alpha]_D : +62,5 \pm 1,5^\circ$ $c = 1\% \text{ CHCl}_3$

Alcool utilisé : (voir préparation 3).

Exemple 11 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de [cis(+) 2-fluoro 4-(2-propényl) 5 1-indanyle].

$[\alpha]_D = +37,5 \pm 1,5^\circ$ $c = 1\% \text{ CHCl}_3$

Exemple 12 : [1R-[1alpha,2bêta[1R*, 3R*(E)]]] et [1S-[1alpha,2bêta [1S*, 3S*(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropane carboxylate de 1-fluoro 4-(2-propényl) 2-indanyle.

10 $[\alpha]_D = +51^\circ$ $c=0,5\% \text{ CHCl}_3$

Alcool de départ : (voir préparation 2).

Exemple 13 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de [(RS,cis) 2-chloro 4-(2-propényl) 1-indanyle].

15 $[\alpha]_D = +30,5^\circ \pm 1^\circ$ $c=1\% \text{ CHCl}_3$

Alcool utilisé : (voir préparation 4).

Exemple 14 : [1R-[1alpha,3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de [(RS,cis) 2-chloro 4-(2-propényl) 1-indanyle].

20 $[\alpha]_D = -53,5^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=1\% \text{ CHCl}_3$

Exemple 15 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de (RS,trans) 2-chloro 4-(2-propényl) 1-indanyle].

$[\alpha]_D = +29^\circ \pm 1^\circ$ $c=1\% \text{ CHCl}_3$

25 **Exemple 16** : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 2-méthyl 4-(2-propényl) 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +26,5^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,6\% \text{ CHCl}_3$

Alcool utilisé : (voir préparation 5).

30 **Exemple 17** : [1R-[1alpha,3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 2-méthyl 4-(2-propényl) 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +51^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=0,7\%$

Exemple 18 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate d 5-(2-propényl) 1-indanyle.

$[\alpha]_D +24^\circ \pm 2^\circ$ $c=0,5\% \text{ CHCl}_3$

Alcool voir préparation 6.

Exemple 19 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 5-(2-propényl) 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +55^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=0,8\%$ CHCl_3

5 **Exemple 20** : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 6-(2-propényl) 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +37^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,45\%$ CHCl_3

Voir préparation 7 pour l'alcool utilisé.

10 **Exemple 21** : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 6-(2-propényl) 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +20^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,45\%$ CHCl_3

Exemple 22 : [1R-[1alpha,3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo-1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 2-indanyle.

$[\alpha]_D = +43^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 8.

Exemple 23 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo-1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 2-indanyle.

20 $[\alpha]_D = +18^\circ \pm 2^\circ$ $c=0,49\%$ CHCl_3

Exemple 24 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +28^\circ \pm 2^\circ$

Alcool utilisé voir préparation 9.

25 **Exemple 25** : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +59,5^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,4\%$ CHCl_3

Exemple 26 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-bromo 1-indanyle.

30 $[\alpha]_D = +44,5^\circ \pm 2^\circ$ $c=0,4\%$ CHCl_3

Alcool utilisé voir Agr. Biol. Chem. 1978, 42, 1365.

Exemple 27 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-bromo 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +22^\circ \pm 1^\circ$ $c=0,7\%$ CHCl_3

35 **Exemple 28** : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-bromo 2-indanyle.

$[\alpha]_D = +10,5^\circ \pm 1^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 1 stade C.

Exemple 29 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-bromo-2-indanyl .

$[\alpha]_D = +41,5^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Exemple 30 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-bromo 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +23^\circ \pm 1^\circ$ $c=0,7\%$ CHCl_3

Exemple 31 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha (Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.

10 $[\alpha]_D = +58,5^\circ \pm 2^\circ$ $c=0,75\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 10. Agr. Biol. Chem. (1978), 42, 1365.

Exemple 32 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +25,5^\circ \pm 2^\circ$ $c=0,5\%$ CHCl_3

15 Exemple 33 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 2-indanyle.

$[\alpha]_D = +3^\circ \pm 2^\circ$ $c=0,3\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 11.

Exemple 34 : [1R-[1alpha,3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 2-indanyle.

$[\alpha]_D = +41^\circ \pm 3^\circ$ $c=0,4\%$ CHCl_3

Exemple 35 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-(diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.

25 $[\alpha]_D = +33^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,5\%$ CHCl_3

Exemple 36 : [1R-[1alpha(S*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano-1-indanyle.

$[\alpha]_D = -51^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=0,75\%$ CHCl_3

30 Alcool (S) : voir préparation 13 (Stade C).

Exemple 37 : [1R-[1alpha(S*),3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = -77^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,5\%$

Exemple 38 : [1R-[1alpha(R*),3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +138^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,8\%$ CHCl_3

Alcool (R) : Voir préparation 13 (Stade B).

Exemple 39 : [1R-[1alpha(R*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-

fluor 3-ox 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyl .

$[\alpha]_D = +135^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,7\%$ CHCl_3

Exemple 40 : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 5-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +40,5^\circ \pm 2,5^\circ$ $c=0,4\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 12.

Exemple 41 : [1R-[1 α (RS*),3 α (Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo-1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 5-cyano 1-indanyle.

10 $[\alpha]_D = 61,5^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Exemple 42 : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 6-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +29,5^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 14.

15 **Exemple 43** : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 6-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +41^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Exemple 44 : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 7-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +18^\circ \pm 1^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Alcool voir préparation 15.

Exemple 45 : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 7-cyano 1-indanyle.

$[\alpha]_D = -5^\circ \pm 1^\circ$ $c=0,7\%$ CHCl_3

Exemple 46 : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyanométhyl 1-indanyle.

30 $[\alpha]_D = +23,5^\circ \pm 1,5^\circ$ $c=0,6\%$ CHCl_3

Voir préparation 16 (alcool RS).

Exemple 47 : [1R-[1 α (RS*),3 α (Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo-1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyanométhyl-1-indanyle.

35 $[\alpha]_D = +54,5^\circ \pm 1^\circ$ $c=1\%$ CHCl_3

Exempl 48 : [1R-[1 α (RS*),3 α (E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-ox 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopr panecarboxylate de 4-(1-cyano 2-éthoxy 2-oxo-éthyl) 1-indanyle.

Spectre RMN CDCl₃ 60 MHz ppm :

1,16-1,46 : H des groupes méthyle géminés et en position 2 sous-groupes éthoxy

4,07-4,45 : H en position 1 d'un sous-groupe éthoxy

1,8-1,94-2,08 à 3,31 : H en position 1 et 3 du cyclopropane et en position 2 et 3 du groupe 1-indanyle ; 7,35 : aromatiques

4,74 : H en alpha du CN

6,08-6,16-6,25 : H en position 1 d'un sous-groupe éthoxy

6,16-6,33-6,5-6,6 : H éthyléniques

Alcool RS voir préparation 17

- 10 Exemple 49 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo-1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(1-cyano 2-éthoxy-2-oxo éthyl) 1-indanyle.

Spectre RMN CDCl₃ 60 MHz ppm :

1,25-1,31 : CH₃ gem

- 15 1,47 : tBu

1,16-1,28-1,40 : H en position 2 du groupe éthyle

4,06-4,18-4,3-4,38 : H en position 1 du groupe éthyle

1,82 à 1,95 H₁ cis du cyclopropyle

2,13 à 3,38 H₃ du cyclopropyle et les CH₂

- 20 4,74 H en alpha du CN

5,68-5,87-6,34-6,53-6,50-6,7 : H éthyléniques

7,35 : aromatiques

Voir préparation 17 (alcool RS)

- 25 Exemple 50 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-propyl 1-indanyle.

[alpha]_D = +18° + 2° c=0,6% CHCl₃

Alcool utilisé voir préparation 18.

- 30 Exemple 51 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-diméthyléthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-propyl 1-indanyle.

[alpha]_D = +35,5° c=1% CHCl₃

- 35 Exemple 52 : [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-méthyl 2-propényl) 1-indanyle.

[alpha]_D = +20° + 1° c=1% CHCl₃

Alcool utilisé voir préparation 19.

- Exemple 53 : [1R-[1alpha,3alpha(Z)]] 2,2-diméthyl 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] cyclopropanecarboxylate de 4-(2-méthyl 2-propényl)

1-indanyl .

$[\alpha]_D = +48,5^\circ \pm 1,5^\circ$ c=1% CHCl_3

Exemple 54 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propynyl) 1-

5 indanyle.

$[\alpha]_D = +22,5^\circ \pm 2^\circ$ c=0,5% CHCl_3

Alcool utilisé voir préparation 20. Agr. Biol. Chem. 1978. 42. 1365.

Exemple 55 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo-1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propynyl) 1-

10 indanyle.

$[\alpha]_D = +51^\circ \pm 2,5^\circ$ c=0,5% CHCl_3

Exemple 56 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propynyl) 2-indanyle.

15 Spectre RMN CDCl_3 60 MHz ppm :

1,25 : Me gem ; 1,21-1,33-1,45 : H du CH_3 du groupe éthoxy

4,1 à 4,45 : H du CH_2 du groupe éthoxy

1,75-1,9 : H_1 du cyclopropane (position cis)

2,63 à 2,95 : H_3

20 3,0-3,25 : H en position 1 et 3 du 2-indanyle

5,35 à 5,68 : H en position 2 du 2-indanyle

2,1-2,13-2,2 : H en position 3 du groupe 2-propynyle

3,45 à 3,5 : H en position 1 du groupe 2-propynyle

6,1-6,28-6,46-6,63 : H éthyléniques

25 7,06 à 7,25 : Aromatiques

Alcool utilisé voir préparation 20.

Exemple 57 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo-1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propynyl) 2-indanyle.

30 Spectre RMN CDCl_3 60 MHz ppm :

1,22-1,3 Me gem

1,47 tBu

1,18-1,92 H_1) cis et les CH_2

2,73 à 3,34 H_3 (

35 5,33 à 5,68 $\text{CH}_2\text{-CH-CH}_2$

2,08-2,13-2,18 $\text{CH}_2\text{-C CH}$

6,33 à 6,74 ____|

7,1 à 7,29 Aromatique s

Exemple 58 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.

[alpha]_D = +30° + 2,5° c=0,4% CHCl₃

5 **Exemple 59** : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-éthényl-1-indanyle.

[alpha]_D = +51,5° + 2,5° c=0,5% CHCl₃

Exemple 60 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-éthényl 1-indanyle.

10 [alpha]_D = +17,5° + 2,5° c=0,5% CHCl₃

L'alcool de départ est préparé selon le procédé décrit dans Agr. Biol. Chem. 1978. 42 1365.

Exemple 61 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 2,2-diméthyl 3-(2-fluoro 3-éthoxy 3-oxo 1-propényl) cyclopropanecarboxylate de 4-éthynyl 1-indanyle.

15 [alpha]_D = +17,5° + 2° c=0,5% CHCl₃

Exemple 62 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-éthynyl 1-indanyle.

[alpha]_D = +50° + 2,5° c=0,5% CHCl₃

Les alcools de départ correspondant sont préparés selon le procédé décrit

20 dans Agr. Biol. Chem. 1978, 42 1365.

Exemple 63 : [1R-[1alpha 3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-chloro 2-propényl) 1-indanyle.

[alpha]_D = +27° + 3° c=0,4% CHCl₃

25 Alcool utilisé voir préparation 21.

Exemple 64 : [1R-[1alpha 3alpha(E)]] 3-[3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-chloro 2-propényl) 1-indanyle.

[alpha]_D = +20° + 1,5° c=0,8% CHCl₃

30 **Exemple 65** : [1R-[1alpha, 3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-tributylstannyl 1-indanyle.

[alpha]_D = +33° + 1,5° c=1% CHCl₃

Exemple 66 : [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 3,3-diméthyl 1-indanyle.

[alpha]_D = +31° c=0,3% CHCl₃

Exemple 67 : [1R-[1alpha(RS*) 3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy)

3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 3,3-diméthyl 1-indanyle.

$[\alpha]_D = +64^\circ$ $c=0,4\%$ CHCl_3

Préparation 1 : (RS) 4-(2-propényl) 2-indanol.

5 Stade A : 4-bromo 3H-indene.

On dissout 30 g de 4-bromo 1-indanol dans 720 ml de toluène, ajoute 2,7 g d'acide paratoluène sulfonique puis 0,93 g de 4-terbutylcatéchol. On porte au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement à 20°C on lave la phase organique avec 25 ml de soude N, sèche, concentre à sec et chromatographie
10 le résidu sur silice dans un mélange éluant hexane difluoro dichloro éthane (95-5) et isole 24,6 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl_3

c = c 1602 cm^{-1}

1576 cm^{-1}

15 Aromatique 1544 cm^{-1}

Stade B : 4-bromo 2-indanol.

On refroidit à -5°, -10°C 260 ml de complexe borohydrure tétrahydrofuranne (0,8 M dans le tétrahydrofuranne) et ajoute goutte à goutte 22,8 ml de 2,3-diméthyl-2-butène dans 115 cm_3 de tétrahydrofuranne et laisse pendant 1
20 heure à 0°/+ 5°C. On refroidit à -5°C et ajoute goutte à goutte une solution de 17 g de 4-bromo indène dans 170 ml de tétrahydrofuranne et maintient l'agitation pendant 1/4 heure à 0°C et laisse la température remonter lentement (en 2 heures) à + 15°C. On refroidit à 0°C et introduit, sans dépasser + 5°C, 23 ml d'eau, agite encore 5 minutes et ajoute sans dépasser
25 + 15°C, 85 ml de soude 2N, agite 5 minutes, puis ajoute en maintenant la température entre 40°C et 45°C, 85 ml d'eau oxygénée (à 30 %). On agite encore pendant 7 heures à température ambiante et verse, le mélange réactionnel, sur 500 ml d'eau et 300 ml d'éther isopropylique ; décante et extrait à l'éther isopropylique. On réunit les phases organiques les sèche et
30 concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un mélange hexane acétate d'éthyle 75-25 et obtient 18,05 g de mélange : 74 % de produit attendu et 23 % de produit d'hydroxylé en 1. On porte au reflux 5 minutes dans 90 ml de toluène anhydre contenant 0,8 g d'acide paratoluène sulfonique hydraté (APTS, H_2O). On concentre à sec, chromatographie le résidu sur
35 silice, élue par un mélange hexane-acétate d'éthyle 7-3 et obtient 11,6 g de produit attendu F = 80°C.

Stade C : [4-bromo (2-indanyl) oxy] triméthyl silane.

On ajoute goutte à goutte 5,2 ml de triéthylamine anhydre dans 5,3 g de

produit obtenu en B dans 50 ml de chlorure de méthylène. On refroidit à 0°, + 5°C et introduit goutte à goutte 3,5 ml de chlorure de triméthylsilyle dans 15 ml de chlorure de méthylène, agite 5 minutes à 0°C et 15 minutes à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'un mélange eau et glace et 100 ml d'éther isopropylique. On décante lave la phase organique à l'eau jusqu'à pH 7,5 - 8 et extrait les phases aqueuses à l'eau par de l'éther isopropylique. On réunit les phases organiques, les sèche, concentre à sec et obtient 6,81 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl_3

10 Aromatique { 1602 cm^{-1}
1569 cm^{-1}
-O-Si { 1252 cm^{-1}
843 cm^{-1}

Stade D : (RS) 4-(2-propényl) 2-indanol.

- 15 On agite 5,50 g de produit obtenu ci-dessus dans 30 ml de tétrahydrofurane anhydre, refroidit à -65°C et introduit en 1/2 heure 15,7 ml d'une solution 1,6 M de butyllithium dans l'hexane puis agite 1 heure 1/2 à -65°C. On ajoute en 1 fois 2,21 g de chlorure cuivreux sec, laisse la suspension obtenue pendant 1/2 heure à -65°C. On ajoute celle-ci par petites fractions
- 20 et sous atmosphère inerte dans une solution refroidie à -70°C 4,20 ml de bromoallyle dans 21 ml de tétrahydrofurane et laisse 1 heure à -70°C, -65°C. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'acide chlorhydrique 2N contenant de la glace et 100 ml d'éther isopropylique puis agite pendant 1 heure à température ambiante. On filtre l'insoluble décante, lave la phase
- 25 organique à l'eau, extrait les phases aqueuses par de l'éther isopropylique. On sèche les phases organiques réunies, concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice, et élue par le système hexane-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 0,89 g de produit attendu et 1,04 g de produit attendu impur que l'on rechromatographie dans les mêmes conditions et récupère 0,75 g de
- 30 produit attendu.

Spectre IR CHCl_3 :

Aromatiques 1596 cm^{-1}
-OH à 3615 cm^{-1}
35 -CH=CH₂ { 1638 cm^{-1}
995 cm^{-1}
917 cm^{-1}

Préparation 2 : [(1alpha(RS),2bêta(RS)) 1-fluoro 4-(2-propényl) 2-indanol

Stade A : 4-bromo 1,2-époxyindène.

On mélange 250 ml de tampon phosphate pH 8, 150 ml de chlorure de méthylène, 200 mg de hydrogène sulfate de tétrabutylammonium et 10 g de 4-bromo 3H-indène. A 0°C on ajoute en plusieurs fois 10 g d'acide métachloroperbenzoïque puis laisse remonter à température ambiante pendant 4 heures, 5 ajoute 10g d'acide métachloroperbenzoïque à 0°C et laisse remonter la température à 20°C pendant 2 heures. On ajoute 3 g de métachloroperbenzoïque et laisse 16 heures à température ambiante. On décante et extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, avec une solution de thiosulfate, à l'eau, sèche, évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice, 10 élue avec un mélange hexane éther isopropylique 9-1 à 3 % de triéthylamine et isole 4,11 g de produit attendu.

Stade B : [1alpha(RS),2bêta(RS)] 4-bromo 1-fluoro 2-indanol.

On refroidit 5 ml de complexe acide fluorhydrique diméthylformamide à -30°C, ajoute goutte à goutte 0,6 g d'époxyde obtenu ci-dessus dans 3 ml de 15 diméthylformamide et laisse 1 heure à -30°C. On verse le mélange réactionnel sur 100 g de glace et 15 ml d'ammoniaque concentré, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de phosphate monopotassique jusqu'à neutralité, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice élue par un mélange hexane-acétate d'éthyle (8-2) et isole 0,31 g de produit attendu 20 F = 71°C.

Stade C : [1alpha(RS),2bêta(RS)] 1-fluoro 4-(2-propényl) 2-indanol.

On porte au reflux à 120°C pendant 3 heures 2,3 g de produit obtenu ci-dessus 20 ml de diméthylformamide 400mg de tétrakis(triphényl phosphine) palladium et 4 ml de(2-propényl)tributyl stannane. On verse sur 100 ml d'une solution 25 1M de fluorure de potassium dans l'eau. On filtre, rince l'insoluble à l'éther isopropylique et extrait le filtrat à l'éther isopropylique, sèche les phases organiques et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice, élue un mélange hexane-acétate d'éthyle 8-2 et isole 0,5 g de produit attendu à l'éther, lave avec une solution aqueuse saturée en 30 phosphate monopotassique, puis à l'eau, sèche et concentre à sec.

Préparation 3 : cis (+) 2-fluoro 4-(2-propényl) 1-indanol.

Stade A : 4-(2-propényl) 1-indanone.

On porte à 120°C pendant 1 heure 15 g de 4-bromo 1-indanone, 24 ml de tributyle allyle stannane, 150 ml de diméthylformamide, 0,82 g de tétrakis 35 triphényl phosphine palladium et 7,89 g de triéthylamine. Après refroidissement à 20°C on verse le mélange réactionnel sur 300 ml d'une solution aqueuse de fluorure de potassium, agite, essore sur célite et extrait le filtrat à l'éther isopropylique. On reprend l'insoluble avec de l'acétate

d'éthyle essore sur célite. On lave les phases organiques réunies avec de l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice avec de l'hexane-acétate d'éthyle 9-1 et recueille 11,84 g de produit attendu.

5 Spectre IR dans CHCl_3 :

c = O	1703 cm^{-1}
-CH = CH ₂	1640 cm^{-1}
	922 cm^{-1}
	996 cm^{-1}
10 Aromatique	1602 cm^{-1}
	1592 cm^{-1}
	1483 cm^{-1}

Stade B : 3-triméthylsilyloxy 7-(2-propényl) indène.

On refroidit à -40°C 1,24 ml de diisopropylamine et 6 ml de tétrahydrofuran-
15 ne puis ajoute goutte à goutte 4,7 ml de butyllithium. On laisse la température remonter à -20°C , agite 1/4 d'heure puis introduit à -70°C 1 g de 4-(2-propényl) 1-indanone dans 10 ml de tétrahydrofuranne, agite pendant 1 heure à -60°C , ajoute 1,15 ml de chlorure de triméthysilyle dans 6 ml de tétrahydrofuranne et agite 1 heure à -60°C . On verse le mélange sur 100 ml
20 d'eau et de glace et 100 ml d'éther. On décante, extrait la phase aqueuse à l'éther, réunit les phases organiques, les sèche et concentre à sec sans chauffer, isole 1,51 g de produit attendu.

Stade C : 2-fluoro 4-(2-propényl) 1-indanone.

On agite 5 minutes 4,58 g de produit obtenu ci-dessus dans 50 ml de chlorure
25 de méthylène, introduit en une seule fois 6,03 g de trifluorométhyl sulfonate de N-fluoropyridine et porte au reflux pendant 5 heures. On verse le mélange réactionnel sur 250 ml d'eau et glace et 250 ml de chlorure de méthylène. On décante, lave à l'eau, extrait les phases aqueuses par du chlorure de méthylène, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice
30 élue par un mélange hexane-éther isopropylique 85-15 et obtient 2,69 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl_3 :

C=O	1729 cm^{-1}
-CH=CH ₂	1640 cm^{-1}
35	921 cm^{-1}
Aromatique	1603 cm^{-1}
	1592 cm^{-1}
	1483 cm^{-1}

Stade D : cis (+) 2-fluoro 4-(2-propényl) 1-indanol et son isomère trans (+).

On agite 5 minutes 2,62 g de produit obtenu ci-dessus dans 50 ml d'éthanol 90°, refroidit à 0°C et introduit en plusieurs fois 0,37 g de borohydrure de sodium puis agite 1 heure à 0°C. On concentre à sec sous pression réduite, reprend le résidu par 100 ml d'eau et 100 ml de chlorure de méthylène. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-éther isopropylique (7-3) et isole 0,21 g d'isomère trans brut que l'on rechromatographie pour obtenir 0,14 g d'isomère trans et 1,72 g de produit attendu (isomère cis).

Spectre IR CHCl₃ (isomère cis) :

-OH	3590 cm ⁻¹
CH ₂ = CH	3080 cm ⁻¹
15	1639 cm ⁻¹
	919 cm ⁻¹

Préparation 4 : [α (R), 2 α (S)] + [α (S), 2 α (R)] 2-chloro 4-(2-propényl) 1-indanol.

Stade A : 2-chloro-4-(2-propényl) 1-indanone.

20 On refroidit à 0°C 8 g de 3-triméthylsilyloxy-7-(2-propényl) indène dans 25 ml de 1,2-dichloroéthane, introduit en 25 minutes 31 g de N-chlorosuccinimide dans 80 ml de dichloroéthane, agite 30 minutes à 0°C, ajoute 0,6 g de N-chlorosuccinimide dans 15 ml de dichloroéthane et quelques mg d'acide paratoluène sulfonique. Après 30 minutes d'agitation à 0°C on verse le

25 mélange réactionnel sur une solution aqueuse glacée, saturée en phosphate monopotassique, agite 16 heures à 20°C. On décante, extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue par le mélange hexane éther isopropylique 7-3. On concentre les fractions recueillies et chromatographie à nouveau sur silice,

30 élue par un mélange hexane-éther isopropylique 3-1 et isole 2,75 g de produit attendu.

Spectre RMN 60 MHz (CDCl₃) ppm :

4,40 à 4,75 (m, système ABX)	CH ₂ - Cl
3,37 à 4,47 (m, système ABX)	-CHCl - C(H ₂) -
35 3,98 (d, 2H) - C(H ₂) - CH =	CH ₂
5,62 à 6,37 (m)	CH ₂ - C(H) = CH ₂
4,8 à 5,37	CH ₂ - CH = C(H ₂)
7,15 à 7,8	aromatiques

Stade B : [1 α (R), 2 α (S)] + [1 α (S), 2 α (R)] 2-chloro 4-(2-propényl) 1-indanol.

On refroidit à 0°C 2,69 g de produit obtenu ci-dessus dans 50 ml d'éthanol, ajoute 260 mg de borohydure de sodium à 95 % et agite 30 minutes à 0°C et 5 verse sur une solution aqueuse, glacée, saturée en phosphate monopotassique. On extrait à l'éther, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue sous pression par un mélange : chlorure de méthylène-hexane-éther isopropylique 3-6-1 et recueille 2,28 g de produit attendu RS cis F = 54°C et 0,19 g de produit RS trans F = 64°C.

10 Préparation 5 : (cis + trans) 2-méthyl-4-(2-propényl) 1-indanol.

Stade A : 2-méthyl-4-(2-propényl) 1-indanone.

On refroidit à 0°C 1,88 g de méthylate de sodium dans 15 ml d'éther éthylique, introduit en 15 minutes la solution composée de 2,8 ml de formiate d'éthyle 3 g de 4-(2-propényl) indanone dans 6 ml d'éther, ajoute 5 ml 15 d'éther, agite 15 minutes et laisse revenir la suspension à 20°C. On ajoute 70 ml de diméthyl formamide, agite 2 heures et introduit 2,15 ml d'iodure de méthyle et 2 ml d'éther puis agite 2 heures. On verse alors sur 100 ml d'eau glacée et extrait à l'éther éthylique, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un 20 mélange hexane-acétate d'éthyle 95-5 et obtient 1,62 g de produit attendu.

Spectre IR :

	C=O	: 1707 cm ⁻¹
	CH ₂ =CH-	: 1639 cm ⁻¹
		921 cm ⁻¹
25		990 cm ⁻¹
		3085 cm ⁻¹
	Aromatiques	: 1603 cm ⁻¹
		1591 cm ⁻¹
		1490 cm ⁻¹
30	CH ₃ =	: 1374 cm ⁻¹

Stade B : (cis + trans) 2-méthyl-4-(2-propényl) 1-indanol.

On refroidit à 0°C 1,6 g de produit obtenu en A dans 30 ml d'éthanol à 90°, introduit 170 mg de borohydure de sodium à 95 % et laisse revenir le milieu réactionnel à 20°C. Après une heure d'agitation on ajoute 170 mg de 35 borohydure de sodium et agite 3 heures. On évapore l'éthanol sous pression réduite, dilue la solution aqueuse avec 10 ml d'eau et extrait au chlorure de méthylène. On sèche la phase organique, évapore le solvant sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice puis élue par le mélange

hexane-acétate d'éthyle. On obtient 1,52 g de produit attendu (mélange).

Spectre IR :

-OH ~ 3600 cm^{-1}

CH₂=CH- : 1639 cm^{-1}

5 918 cm^{-1}

997 cm^{-1}

Aromatiques : 1600 cm^{-1}

1476 cm^{-1}

Préparation 6 : (RS) 5-(2-propényl) 1-indanol.

10 Stade A : 2-(3-bromobenzyl) malonate de diéthyle.

On ajoute par fraction 11,52 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile dans 120 ml de diméthylformamide et 285 ml de toluène, agite 10 minutes et refroidit à 0°C. On introduit en 15 minutes 36 ml de malonate d'éthyle dans 36 ml de toluène et agite 1 heure à 0° + 5°C. Dans 30 g de bromure de 3-

15 bromobenzyle et 150 ml de toluène on ajoute goutte à goutte durant 2 heures 15 minutes à 20°C le mélange réactionnel obtenu ci-dessus et agite pendant 4 heures puis verse le milieu dans 500 ml d'eau. On extrait avec de l'éther isopropylique, lave la phase organique avec 240 ml de l'acide chlorhydrique N, jusqu'à pH 4 puis avec de l'eau jusqu'à pH 7. On sèche, filtre et amène à 20 sec le filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice élue par un mélange hexane-acétate d'éthyle 9-1 et obtient 24,07 g de produit attendu et un produit dibromobenzylé.

Spectre IR CHCl₃ :

C=O : 1745 cm^{-1}

25 1730 cm^{-1}

Aromatiques : 1599 cm^{-1}

1570 cm^{-1}

1479 cm^{-1}

Stade B : Acide 2-(3-bromobenzyl) malonique.

30 On porte au reflux durant 5 heures 30 minutes 25 g de produit obtenu ci-dessus et 25 g de potasse dans 25 ml d'eau. On reprend le précipité par 300 ml d'eau, lave à l'éther isopropylique et ajoute à la phase aqueuse tout en refroidissant 60 ml d'acide chlorhydrique concentré jusqu'à pH 1. On extrait à l'éther isopropylique, lave à l'eau, sèche et amène à sec sous pression 35 réduite. On reprend le résidu par 200 ml d'hexane, agite 1 heure, filtre, sèche et récupère 18,85 g de produit attendu. F = 117°C.

Stade C : Acide 3-(3-bromophényl) propionique.

On porte au reflux 18,85 g de produit obtenu ci-dessus dans 75 ml d'eau

pendant 18 heures. On extrait à l'éther isopropylique, sèche, amène à sec sous pression réduite et obtient 15,75 g de produit attendu. F = 74°C.

Stade D : 5-bromo 1-indanone et 7-bromo 1-indanone.

On porte au reflux durant 1 heure 30 minutes 15,7 g de produit obtenu en C et 80 ml de chlorure de thionyle et distille le chlorure de thionyle en excès sous pression réduite. On ajoute 300 ml de chlorure de méthylène et 11,5 g de chlorure d'aluminium puis porte au reflux durant 3 heures. On dilue avec 200 ml d'acide chlorhydrique N et de la glace extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique jusqu'à pH 7 avec de l'eau, sèche amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue au chlorure de méthylène et recueille 2,09 g de 7-bromo 1-indanone, 1,48 g de mélange des indanones et 9,21 g de 5-bromo 1-indanone. On chromatographie le mélange sur silice, élue par un mélange hexane-acétate d'éthyle (8-2) et sépare 0,75 g de 5-bromo 1-indanone et 0,66 g de 7-bromo 1-indanone.

15 5-bromo 1-indanone F = 130°C

7-bromo 1-indanone F = 114°C.

Stade E : 5-bromo 1-indanol (racémique).

On dissout 1,5 g du produit obtenu au stade D dans 15 ml d'éthanol anhydre et 5 ml de tétrahydrofuranne, ajoute 0,19 g d'hydroborure de sodium à 95 % et agit 1 heure 30 minutes à 20°C puis amène à sec sous pression réduite. On reprend le résidu avec 100 ml d'eau contenant du chlorure de sodium et 100 ml de chlorure de méthylène. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche et amène à sec sous pression réduite. On obtient 1,52 g de produit attendu F = 73°C.

25 Stade F : 5-(2-propényl) 1-indanol (racémique).

On porte à 140°C durant 45 minutes 4,67 g de produit obtenu ci-dessus, 46 ml de diméthylformamide, 7,98 g de tributylallylstannane et 1,39 g de tétrakis triphényl phosphine palladium. Après refroidissement on verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'eau contenant du fluorure de potassium, agit 15 minutes, essore et rince à l'acétate d'éthyle. On extrait le filtrat à l'acétate d'éthyle lave à l'eau, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle 7-3 et obtient 2,92 g de produit attendu que l'on reprend par 30 ml de pentane, agit 1 heure, filtre, sèche à 45° et récupère 2,55 g de produit F = 54°C.

Préparation 7 : 6-(2-propényl) 1-indanol.

On opère comme dans la préparation 6 en partant du bromure de 4-bromobenzyle et obtient le produit attendu.

Spectre IR CHCl_3 :

OH	3597 cm^{-1}
$\text{CH}_2=\text{CH}$	3080 cm^{-1}
	1639 cm^{-1}
5	918 cm^{-1}
	996 cm^{-1}

Préparation 8 : 2-indanol.

On agite 5 minutes 3,0 g de 4-bromo 2-indanol (RS), 60 ml de tétrahydrofuranne 1,6 g de carbonate de sodium anhydre et 0,28 g de palladium 10 % sur 10 charbon actif. On introduit en 10 minutes une solution de 1,36 g d'hypophosphite de sodium dans 8 ml d'eau et porte à 50°C pendant 2 heures. On ajoute 1,60 g de carbonate de sodium puis goutte à goutte à 50°C 1,36 g d'hypophosphite de sodium dans 8 ml d'eau. On chauffe pendant 3 heures. Après refroidissement on filtre, rince à l'éther isopropylique, au méthanol et concentre 15 à sec le filtrat sous pression réduite. On reprend le résidu avec 150 ml d'éther isopropylique et 150 ml d'eau. On décante, extrait à l'éther isopropylique sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle 7-3 et obtient 1,6 g $F = 69^\circ\text{C}$.

20 Préparation 9 : 1-indanol (racémique).Stade A : 1-indanone.

On opère comme à la préparation 8 à partir de 2,8 g de 4-bromo 1-indanone et obtient 1,28 g de produit attendu.

Spectre IR dans CHCl_3 :

25 c = O	1708 cm^{-1}
Aromatique	1610 (max)
	1600 (ep), 1592 (ep)

Stade B: 1-indanol (racémique).

On refroidit à +5°C 1,28 g de 1-indanone dans 13 ml d'éthanol anhydre. On 30 ajoute par petites fractions 0,23 g de borohydrure de sodium à 95 % agite à +10°C pendant 1 heure. A +5°C on ajoute à nouveau 0,23 g de borohydrure de sodium à 95 % et agite à 20°C durant 1 heure 30 minutes. On verse le mélange réactionnel dans 60 ml d'eau contenant du chlorure de sodium et extrait à l'éther isopropylique, sèche, amène à sec sous pression réduite et 35 chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle 6-4. On isole 1,15 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl_3 :

OH = 3600 cm^{-1}

1478 cm^{-1}

Préparation 10 : 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile (racémique).

On refroidit à $+5^{\circ}\text{C}$ 1,46 g de 4-cyano-1-indanone dans 131 ml de tétrahydrofurane, ajoute par petites fractions 1 g de borohydrure de potassium, agite 5 pendant 1 heure 15 minutes et verse sur 200 ml d'eau contenant du chlorure de sodium puis extrait à l'éther isopropylique. On sèche la phase organique, amène à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice dans un mélange hexane-acétate d'éthyle 6-4. On obtient 1,40 g de produit attendu $F = 98^{\circ}\text{C}$.

10 Préparation 11 : (RS) 2-hydroxy 4-indanecarbonitrile.

Stade A : 7-indènecarbonitrile.

On porte au reflux pendant 2 heures 5,9 g de 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile dans 60 ml de 1,2-dichloroéthane et 210 mg d'acide paratoluène sulfonique (APTS, H_2O). On refroidit à température ambiante, concentre à sec à 40°C 15 sous pression réduite, chromatographie sur silice le résidu dans le système hexane-éther isopropylique (9-1) et isole 2,46 g de produit attendu.

Spectre IR :

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2283 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{C}$ 1599 cm^{-1}

20 Aromatique 1468 cm^{-1}

Stade B : (RS) 2-hydroxy 4-indanecarbonitrile.

On refroidit à 0°C 42 ml d'une solution 1M de complexe boranne-tétrahydrofurane, ajoute 3,7 ml de 2,3-diméthyl 2-butène dans 20 ml de tétrahydrofurane et agite 1 heure 15 minutes à 0°C . On introduit à 0°C en 40 minutes 25 1,98 g de produit obtenu au Stade A dans 20 ml de tétrahydrofurane, agite 1/4 d'heure à 0°C et laisse remonter la température en 3 heures à $+14^{\circ}\text{C}$. On refroidit à 0°C , ajoute goutte à goutte 5 ml d'eau agite 5 minutes puis introduit à $+2^{\circ}\text{C}$ 18 ml de soude 2N et laisse remonter à $+15^{\circ}\text{C}$ la température. On ajoute lentement 18 ml d'eau oxygénée à 30 % et laisse 17 heures sous 30 agitation. On verse le mélange réactionnel dans 100 ml d'eau et 100 ml d'éther isopropylique, décante et extrait la phase aqueuse par de l'éther isopropylique. On lave à l'eau les phases organiques réunies, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle 6-4 et obtient 0,15 g de 35 produit attendu et 1,15 g de produit impur que l'on rechromatographie sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (65-35) pour obtenir 0,74 g de produit attendu $F = 60^{\circ}\text{C}$.

Préparation 12 : (RS) 1-hydroxy 5-indanecarbonitrile.

On opère comme à la préparation 10 à partir de la 5-cyano 1-indanone (1,93 g) reprend le résidu d'extraction par 20 ml d'hexane, agite 1 heure, filtre, sèche à 45°C sous pression réduite et obtient 1,92 g F = 94°C.

Préparation 13 : 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile R(+) et 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile S(-).

Stade A : acétate de (4-cyano 1-indanyle) racémique.

On refroidit à 0°C 3,89 g de (RS) 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile dans 39 ml de pyridine, ajoute goutte à goutte 3,45 ml d'anhydride acétique et agite pendant 16 heures à 20°C. On verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau contenant du chlorure de sodium, extrait à l'éther isopropylique, lave la phase étherée à l'acide chlorhydrique 2N puis à l'eau jusqu'à pH 7. On sèche, amène à sec la phase étherée, reprend le résidu avec du 1,2-dichloroéthane, concentre à nouveau à sec sous pression réduite. On reprend le résidu par 40 ml d'hexane, agite 1 heure, filtre et récupère 4,46 g de produit attendu.
15 F = 65°C.

Stade B : R(+) 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile et son acétate S(-).

On agite à 20°C 4,46 g de produit obtenu ci-dessus 24,4 ml d'acétone et 190 ml de tampon pH 8. On contrôle le pH soit 7,98 et introduit 4,46 g d'enzyme (PPL Sigma type II : lipase du pancréas de porc) on agite 28 heures à 20°C, verse dans 200 ml d'acide chlorhydrique 2N et 200 ml d'acétate d'éthyle, ajoute de la célite (clarcel) agite de nouveau durant 15 minutes. On filtre sur célite, rince, décante et extrait à l'acétate d'éthyle, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 1,05 g d'alcool (R) attendu, F = 98°C, $[\alpha]_D^{25}$: $+13^\circ \pm 2$ (c = 0,6 % CHCl₃) et 2,96 g d'acétate riche en isomère (S). On agite ces 2,96 g de produit dans 16,2 ml d'acétone et 120 ml de tampon pH 8, ajuste le pH à 8 avec 2 ml d'acide chlorhydrique 1N et introduit en une seule fois 2,96 g d'enzyme puis agite pendant 19 heures. On verse le mélange réactionnel dans 150 ml d'acide chlorhydrique 2N et 150 ml d'acétate d'éthyle, agite 5 minutes, ajoute de la célite et agite 15 minutes. On filtre sur célite, rince, décante et extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique, concentre à sec sous pression réduite, chromatographie le résidu dans le système hexane-acétate d'éthyle 7-3 et obtient 2,22 g d'acétate de S(-) 4-cyano 1-indanyle et 0,49 g d'alcool (R) F = 98°C.
35

Stade C : S(-) 1-hydroxy 4-indanecarbonitrile.

On agite 2,12 g d'acétate obtenu ci-dessus dans 21 ml d'alcool à 90 %, agite 5 minutes, ajoute 1,36 ml de soude concentrée et agite 15 minutes à 0°C et 15

minutes à 10°C. On verse le mélange réactionnel dans 50 ml d'eau contenant de l'hydrogénophosphate de potassium extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique et amène à sec sous pression réduite. On reprend le résidu avec 17 ml d'hexane, agite 1 heure, filtre, sèche à 45°C sous pression réduite et récupère 1,56 g de produit attendu F = 98°C.

$[\text{Alpha}]_D = -14^\circ \pm 1^\circ$ (c = 1 % CHCl_3).

Préparation 14 : 1-hydroxy 6-indanecarbonitrile racémique.

Stade A : 1-oxo 6-indanecarbonitrile.

On porte au reflux 2 g de 6-bromo-indanone, 10 ml de diméthylformamide et 3 g de cyanure de cuivre pendant 20 heures. A 20°C on verse le mélange réactionnel dans 40 ml d'eau et 30 ml de chlorure de méthylène, agite 15 minutes, filtre sur célite, décante le filtrat et réextrait avec du chlorure de méthylène. On lave à l'eau la phase organique, sèche, amène à sec sous pression réduite et chromatographie le résidu sur silice dans le mélange éluant hexane-acétate d'éthyle 7-3. On obtient 1,03 g de produit attendu F = 109°C.

Stade B : 1-hydroxy 6-indanecarbonitrile racémique.

On refroidit à 0°C - 5°C 1 g de produit obtenu ci-dessus 100 ml de tétrahydrofur et 15 ml d'eau et ajoute 950 mg de borohydrure de potassium à 95 % puis agite 10 minutes à 0°C et 1 heure à 20°C. On verse le mélange réactionnel sur 150 ml d'eau contenant du chlorure de sodium, décante la phase aqueuse extrait à l'éther isopropylique, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 980 mg de produit attendu.

25 Préparation 15 : 1-hydroxy 7-indanecarbonitrile racémique.

On opère comme à la préparation 14 à partir de 1,84 g de 7-bromoindanone et obtient 1,07 g de produit attendu F = 73°C.

Préparation 16 : 1-hydroxy 4-indaneacétonitrile.

Stade A : alpha-bromo 2-iodo toluène.

30 On mélange 22 g de 2-iodotoluène, 100 ml de tétrachlorure de carbone, 19,67 g de N-bromo succinimide et 1 g de peroxyde de benzoyle et chauffe au reflux pendant 8 heures. On filtre, rince l'insoluble au tétrachlorure de carbone et distille le filtrat d'abord sous pression atmosphérique puis sous pression réduite. On obtient le produit attendu utilisé tel quel pour la suite de la
35 synthèse.

Stade B : 4-iodo 1-indanol.

On opère comme à la préparation 6 Stade B, C, D et E à partir du produit obtenu ci-dessus pour obtenir le produit attendu F = 83-84°C.

Stade C : 4-iodo 1-triméthylsilyloxy indane racémique.

On amène à 0°C 5,2 g de l'alcool obtenu ci-dessus dans 100 ml d'éther et 5 ml de triéthylamine et ajoute 4,1 ml de chlorure de triméthyl silyle puis agite 1 heure à température ambiante. On filtre, rince l'insoluble avec de l'éther et ajoute de l'eau au filtrat. On décante, extrait à l'éther, lave à l'eau jusqu'à neutralité, sèche et évapore à sec. On obtient 5,9 g de produit brut utilisé tel quel.

Stade D : 1-hydroxy 4-indaneacétique.

On refroidit à +15°C, 20 ml de 1,3-diméthyl imidazolidone et 3,34 g d'hydrure de sodium à 50 %. On ajoute en dix minutes 7 ml de cyano acétate d'éthyle dans 33 ml de 1,3-diméthyl imidazolidone et agite 1 heure. On ajoute à la solution obtenue, 13,2 g d'iodure cuivreux, 11,5 g de dérivé iodé obtenu en C et 11 ml de 1,3-diméthyl imidazolidone puis porte à 95°C pendant 4 heures. A la suspension obtenue, on ajoute en 5 minutes, à 90°C 2,5 g de soude dans 52 ml d'eau et maintient le chauffage à 90°C durant 2 heures. Après refroidissement, on verse le milieu dans 400 ml d'acide chlorhydrique 2N, agite 30 minutes, essore sur célite, rince à l'eau et à l'acétate d'éthyle. On décante, sature la phase aqueuse avec du chlorure de sodium et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques avec une solution saturée en bicarbonate de sodium à l'eau saturée en chlorure de sodium, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice avec un système (dichloro difluoro éthane)-acétate d'éthyle (1-1) et isole 4,36 g de produit brut. On reprend à chaud ce dernier par 180 ml d'éther isopropylique, filtre et récupère 1,05 g de produit attendu (cristaux blancs) et 3,24 g de cristaux beiges que l'on rechromatographie pour obtenir 1,84 g de produit attendu et 0,79 g de produit attendu impur.

Spectre IR dans CHCl_3 :Présence OH : 3599 cm^{-1} CN : 2255 cm^{-1} , 210 cm^{-1} 30 Aromatiques : 1616 cm^{-1} 1600 cm^{-1} , 1479 cm^{-1} .Préparation 17 : alpha-cyano 1-hydroxy 4-indaneacétate d'éthyle.

On refroidit à +15°C 6 ml de 1,3-diméthyl 2-imidazolidone et 0,99 g d'hydrure de sodium à 50 %, ajoute en 5 minutes 2,2 ml de cyanacétate d'éthyle dans 10 ml de 1,3-diméthyl 2-imidazolidone et agite durant 40 minutes. On ajoute 4,39 g d'iodure cuivreux, 3,62 g de 4-iodo 1-triméthylsilyloxy indane et 4 ml de 1,3-diméthyl 2-imidazolidone. On porte le mélange à 100°C durant 4 heures. Après refroidissement on le verse dans 100 ml d'acide chlorhydrique 2N, essore sur célite, rince à l'eau et extrait le filtrat à l'éther isopropyli-

que, lave avec une solution saturée de bicarbonate de soude, à l'eau sèche et amène à sec. On chromatographie le résidu sur silice dans un mélange hexane-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 1,22 g de produit attendu.

Spectre IR CHCl_3 :

- 5 - OH 3600 cm^{-1}
- CN 2255 cm^{-1}
- C = O 1746 cm^{-1}

Préparation 18 : 4-propyl 1-indanol racémique.

Stade A : 4-propyl 1-indanone.

- 10 On dissout 1,63 g de 4-(2-propényl) 1-indanone dans 300 ml d'éthanol anhydre 400 mg de rhodium à 5 % sur charbon actif et hydrogène à température et pression ambiante pendant 3/4 heure. On filtre sur célite, lave à l'éthanol et évapore à sec le filtrat et obtient 1,56 g de produit attendu.

Stade B : 4-propyl 1-indanol racémique.

- 15 On refroidit à 0°C 1,56 g de produit ci-dessus dans 30 ml d'éthanol, ajoute 0,2 g de borohydrure de sodium et laisse 16 heures à température ambiante. On verse sur 300 ml d'eau et extrait à l'éther, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 1,58 g de produit attendu.

Spectre IR :

- 20 plus de C = O
OH 3600 cm^{-1}

Préparation 19 : 4-(2-méthyl 2-propényl) 1-indanol.

Stade A : 4-(2-méthyl 2-propényl) 1-indanone.

On chauffe à 125°C 9 g de (2-méthyl 2-propényl) tributyl stannane, 5,25g de

- 25 4-bromo indanone, 50 ml de diméthyl formamide et 300 g de tétrakis phényl phosphine palladium sous agitation pendant 45 minutes. Après refroidissement on verse sur une solution glacée de 7,5 g de fluorure de potassium dans 300 ml d'eau, agite 5 minutes et filtre sur célite. On extrait le filtrat à l'éther isopropylique sèche et concentre à sec sous pression réduite. On
- 30 chromatographie sur silice le résidu, élue par le mélange hexane-acétate d'éthyle 8-2 et recueille 4 g de produit attendu.

Spectre IR :

- C = O 1706 cm^{-1}
C = CH_2 1649 cm^{-1}
35 897 cm^{-1}
Aromatique 1603 cm^{-1}
 1592 cm^{-1}
 1482 cm^{-1}

Préparation du (2-méthyl-2-propényl) tributyl stannane

On mélange 4,7 g de tournures de magnésium dans 15 ml de tétrahydrofurane, ajoute 5 gouttes de dibromo-éthane et 1 goutte de chlorure de méthallyle. Lorsque la réaction a démarré, on porte au reflux tout en introduisant 5 lentement une solution contenant 10 ml de chlorure de méthallyle 16,3 ml de chlorure de tributyl-étain et 50 ml de tétrahydrofurane. Après 12 heures au reflux, on refroidit verse le mélange réactionnel sous atmosphère inerte sur une solution glacée, saturée en chlorure d'ammonium (30 ml), filtre sur célite, rince avec 30 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium et 10 extrait le filtrat à l'éther éthylique. On lave les phases organiques réunies avec 30 ml d'une solution de phosphate monopotassique, puis 30 ml d'eau. Après séchage on évapore le solvant sous pression réduite et obtient 18,8 g de produit brut. On rectifie celui-ci sous 0,2 mm Hg et recueille 17,5 g eb_{2mmHg} 83-93°C.

15 Spectre IR :

- C = CH₂ 3080 cm⁻¹
 1627 cm⁻¹
 def 864 cm⁻¹

Stade B : 4-(2-méthyl 2-propényl) 1-indanol.

20 On refroidit à 0°C 4,2 g de produit obtenu ci-dessus dans 80 ml d'éthanol, ajoute par fractions 1,350 g de borohydrure de sodium et agite pendant 2 heures. On verse le mélange réactionnel sur 150 ml d'une solution glacée de phosphate monopotassique, extrait à l'éther, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue par un 25 mélange hexane-acétate d'éthyle (8-2) et recueille 3,95 g de produit attendu.

Spectre IR :

- OH 3600 cm⁻¹
C = CH₂ 1649 cm⁻¹
30 895 cm⁻¹
Aromatique 1600 cm⁻¹
 1479 cm⁻¹

Préparation 20 : 4-(2-propényl) 1-indanol RS et son isomère 2-ol.

On chauffe à 65°C 0,61 g de tournures de magnésium dans 1 ml de tétrahydro- 35 furane, ajoute 2 gouttes de 1,2-dibromoéthane et, d'abord 2 gouttes, puis goutte à goutte une solution de 7 g de 4-bromo 1-triméthyl siloxy indane dans 41 ml de tétrahydrofurane. Ensuite on porte au reflux pendant 2 heures et obtient un magnésien titrant 0,56N. On agite 1,7 g de méthoxyallène, 0,28 g

de iodure cuivreux dans 24 ml d'éther et ajoute goutte à goutte 44 ml du magnésien en 10 minutes. Après 45 minutes on ajoute 1 g de méthoxyallène et agite encore 35 minutes à 20°C. On verse le milieu réactionnel dans 150 ml d'une solution saturée en chlorure d'ammonium, ajoute 2 ml d'une solution 5 d'ammoniaque à 20 % et extrait à l'éther isopropylique. On lave à l'eau la phase étherée, puis avec une solution 0,2 N de thiosulfate de sodium et enfin à l'eau. On sèche et amène à sec sous pression réduite. On reprend le résidu huileux obtenu par 25 ml de tétrahydrofurane, ajoute d'un coup 16,2 ml d'une solution 1M de fluorure de tétrabutylammonium dans le tétrahydrofurane et 10 agite 10 minutes. On verse le milieu réactionnel dans 100 ml d'eau, extrait à l'éther isopropylique lave la phase étherée à l'eau jusqu'à pH 7, sèche et amène à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans un mélange hexane-acétate d'éthyle (7-3) et recueille 1,56 g de produit attendu $F = 70^{\circ}\text{C}$.

15 Spectre IR CHCl_3 :

OH 3600 cm^{-1}
 $\text{C}\equiv\text{CH}$ ($\equiv\text{CH}$) : 3310 cm^{-1}
 $(\text{C}\equiv\text{C}) \sim 2100\text{ cm}^{-1}$
 Aromatique : 1599 cm^{-1}
 20 : 1478 cm^{-1}

En partant du 4-bromo 2-triméthylsiloxyle indane et en opérant comme ci-dessus on obtient le 2,3-dihydro 4-(2-propenyl) 2H inden 2-ol.

Préparation 21 : 4-(2-chloro-2-propenyl) 1-indanol racémique.

Stade A : 4-(tributyl stannyl) 1-indanone.

25 On dissout 1,5 g de 4-iodo indane 1-one dans 15 ml de diméthylformamide et 10 ml d'hexaméthyl phosphorotriamide, ajoute 4,35 ml d'hexabutyl di-étain 30 mg de dichloro diacetonitrile-palladium et agite 16 heures à température ambiante. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'une aqueuse de fluorure de potassium, agite, filtre sur célite, rince à l'acétate d'éthyle, 30 extrait le filtrat à l'éther isopropylique, sèche les phases organiques et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice avec un mélange hexane-éther isopropylique (9-1) et isole 1,91 g de produit attendu.

Spectre IR (CHCl_3) :

C = O 1704 cm^{-1}

35 Stade B : 4-(2-chloro 2-propenyl) 1-indanone.

On chauffe à 100°C 12 g de produit obtenu ci-dessus 5,25 ml de 2,3-dichloro-1-propène, 120 ml de toluène et 150 mg de dichloro-diacétonitrile-palladium et agite 20 minutes à 100°C . Après refroidissement on verse le milieu

réactionnel sur 150 ml d'une solution aqueuse de 10 g de fluorure de potassium, ajoute 100 ml d'acétate d'éthyle et agite violemment pendant 10 minutes. On filtre sur célite, rince abondamment à l'acétate d'éthyle. Après décantation on réextrait à l'acétate d'éthyle, sèche les phases organiques réunies, évapore sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue par le mélange hexane-acétate d'éthyle 8-2 et recueille 2,83 g de produit attendu.

Spectre IR :

C = O : 1708 cm^{-1}
10 $\text{>C} = \text{CH}_2$: 1635 cm^{-1}
: 889 cm^{-1}
Aromatique : 1607 cm^{-1}
: 1592 cm^{-1}
: 1482 cm^{-1}

15 Stade C : 4-(2-chloro 2-propényl) 1-indanol racémique.

On refroidit à 0°C 2,8 g de produit obtenu ci-dessus dans 60 ml d'éthanol à 90°C, introduit 250 mg de borohydrure de sodium et agite 75 minutes à 0°C. On rajoute à 20°C 250 mg de borohydrure de sodium verse sur une solution glacée de phosphate monopotassique de potassium, extrait à l'éther, sèche les phases organiques et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice, élue par le mélange hexane-acétate d'éthyle 3-1 et recueille 1,67 g de produit attendu.

Spectre IR :

OH : 3600 cm^{-1}
25 $\text{>C} = \text{CH}_2$: 1635 cm^{-1}
: 890 cm^{-1}
Aromatique : 1602 cm^{-1}
: 1479 cm^{-1}

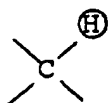
Préparation 22 : R (-) 4-(2-propényl) 1-indanol et son isomère S (+).

30 Stade A : Acétate de 4-bromo 1-indanyle.

On refroidit à 0°C 3,0 g de 4-bromo-1-indanol (RS) dans 30 ml de pyridine, introduit lentement 2 ml d'anhydride acétique et agite 17 heures à température ambiante. On verse sur 100 ml d'eau et 100 ml d'éther isopropylique, décante lave la phase organique à l'eau, sèche et concentre à sec. On reprend le résidu par du 1,2-dichloro éthane pour éliminer la pyridine par azéotropie. On obtient 3,9 g de produit attendu.

Spectre RMN (CDCl_3) :

2,02 ppm CH_3
 2,68 ppm $\text{CH}_2 - \text{CH}_2$

6,82 ppm 

5

7,22 ppm (m) aromatiques

Stade B : R (+) 4-bromo 1-indanol.

On ajuste à pH 8 par addition d'acide chlorhydrique N, 4,49 g de produit obtenu ci-dessus dans 19 ml d'acétone et 180 ml d'une solution tampon pH 8.

10 On introduit en une fois 4,5 g de porcine pancréas lipase Sigma type II.

Après 5 heures on verse le mélange réactionnel sur 200 ml d'acide chlorhydrique 2 N et 200 ml de chlorure de méthylène, ajoute de la célite et agite 1/2 heure à température ambiante. On filtre sur célite, décante le filtrat et extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène. On réunit les

15 phases organiques, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-acétate d'éthyle 8-2 et obtient 2,38 g d'acétate riche en isomère "S" et 1,48 g d'alcool attendu "R" $F = 84^\circ\text{C}$

$[\text{Alpha}]_D + 2^\circ \pm 0,5^\circ \quad c = 1\% \text{ CHCl}_3$

20 **Stade C :** (S) acétate de 4-bromo 1-indanyle.

On opère comme ci-dessus à partir de 2,28 g de mélange S obtenu ci-dessus, chromatographie le résidu sur silice dans le système hexane-éther-isopropylique 9-1 puis hexane-acétate d'éthyle et obtient d'abord 1,85 g d'acétate S attendu puis 0,22 g de cristaux d'alcool (mélange R + S).

25 **Stade D :** S(-) 4-bromo 1-indanol.

On dissout 1,85 g d'acétate S obtenu ci-dessus dans 15 ml d'alcool 90 %, agite, introduit peu à peu 0,53 g de potasse en pastilles, maintient l'agitation à température ambiante pendant 1 heure et verse sur 150 ml d'eau et 100 ml de chlorure de méthylène. On décante, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène lave à l'eau les phases organiques réunies, sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 1,53 g de produit attendu $F = 81^\circ\text{C}$.

$[\text{Alpha}]_D -8^\circ \pm 1^\circ \quad (c = 1\% \text{ CHCl}_3)$

Stade E : S(+) 4-(2-propényl) 1-indanol.

35 On porte à 120°C pendant 2 heures 1,48 g d'alcool obtenu en D, 15 ml de diméthylformamide, 2,3 ml de tributylallyl-stannane et 80 mg de tétrakis triphényl phosphine-palladium. On verse le mélange réactionnel sur 1 g de fluorure de potassium dans 100 ml d'eau agite 15 minutes, filtre sur célite,

rinçage à l'éther isopropylique et décante le filtrat. On lave la phase organique à l'eau la sèche et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu dans le système hexane acétate d'éthyle (8-2) et obtient 0,84 g de produit attendu et 0,27 g de mélange.

5 $[\text{Alpha}]_D + 95^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,6 \%$ CHCl_3).

Stade F : R(-) 4-(2-propényl) 1-indanol.

On opère comme au Stade E à partir de 1,37 g d'alcool R obtenu en B et obtient 1,02 g de produit attendu.

$[\text{Alpha}]_D -12,5^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,5\%$ CHCl_3).

10 Exemple 68 : préparation d'un concentré soluble

On effectue un mélange homogène de :

Produit de l'exemple 1	0,25	g
Butoxyde de pipéronyle	1,00	g
Tween 80	0,25	g
15 Topanol A	0,1	g
Eau	98,4	g

Exemple 69 : préparation d'un concentré émulsifiable

On mélange intimement :

Produit de l'exemple 2	0,015	g
20 Butoxyde de pipéronyle	0,5	g
Topanol A	0,1	g
Tween 80	3,5	g
Xylène	95,885	g

Exemple 70 : préparation d'un concentré émulsifiable

25 On effectue un mélange homogène de :

Produit de l'exemple 54	1,5	g
Tween 80	20,00	g
Topanol A	0,1	g
Xylène	78,4	g

30 Exemple 71 : préparation d'une composition fumigène

On mélange d'une façon homogène :

Produit de l'exemple 56	0,25	g
Poudre de tabu	25,00	g
Poudre de feuille de cèdre	40,00	g
35 Poudre de bois de pin	33,75	g
Vert brillant	0,5	g
p-nitrophénol	0,5	g

ETUDE BIOLOGIQUEA. Etude de l'effet d'abattage sur mouche domestique

Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles âgées de 4 jours. On opère par pulvérisation directe à la concentration indiquée, en 5 chambre de Kearns et March, en utilisant comme solvant un mélange d'acétone (5 %) et d'Isopar L (solvant pétrolier) (quantité de solvant utilisée 2 ml en une seconde). On utilise 50 insectes par traitement. On effectue les contrôles toutes les minutes jusqu'à 10 minutes, puis à 15 minutes et l'on détermine le KT 50 par les méthodes habituelles.

10 Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

	Composés de l'exemple	KT ₅₀ en mn
15	1	5,5 à 1 g/l
	2	3,7 à 1 g/l
	6	2,5 à 1 g/l
	32	3,5 à 0,1 g/l
	35	2,4 à 1 g/l
20	54	3,12 à 0,1 g/l
	56	2,7 à 0,1 g/l

Activité sur Tétranychus urticae. Essai adulticide.

On utilise des plants de haricot comportant deux feuilles cotylédonaire. Ces plants sont traités au pistolet Fisher avec une solution 25 acétonique du produit. Après séchage, 25 femelles de l'acarien Tétranychus urticae sont disposées par feuilles soit 50 individus par dose expérimentée par plant. Le contrôle d'efficacité est effectué après 80 heures de contact. On mesure la CL 50 en mg/hl.

	Exemple	CL 50
30	1	27,9
	2	95
	8	26,4
	6	90
35	7	25
	35	36,9
	57	20

Conclusion : Les produits de l'invention et sont doués d'un remarquable effet acaricide sur *Tétranychus urticae*.

B. Etude de l'effet létal des composés de l'invention sur divers insectes

Etude de l'effet létal sur mouche domestique

- 5 Les insectes tests sont des mouches domestiques femelles âgées de 4 à 5 jours. On opère par application topique de 1 μ l de solution acétonique sur le thorax dorsal des insectes à l'aide du micro manipulateur d'Arnold. On utilise 50 individus par traitement. On effectue le contrôle de mortalité vingt-quatre heures après traitement.
- 10 Les résultats obtenus exprimés en DL 50 ou dose (en nanogrammes) par individu nécessaire pour tuer 50 % des insectes, sont les suivants :

15

Composés de l'exemple	DL en ng/insecte
2	4,2
6	3,9
54	1,7

20

C) Etude de l'effet létal sur blatte

- Les tests sont effectués par contact sur film sur verre, par dépôt à la pipette, de solutions acétoniques de différentes concentrations sur fond de boîte de Petri en verre dont les bords ont été préalablement talqués afin d'éviter la fuite des insectes. On détermine la concentration létale 50 (CL 50).

Les résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le tableau suivant :

30

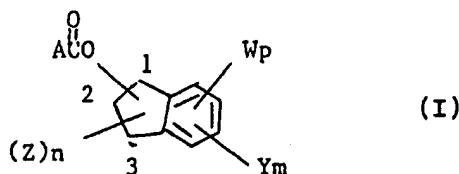
Composés de l'exemple	CL 50 en mg/m ²
1	0,29
5	0,24

35

REVENDICATIONS

1.- Sous toutes les formes isomères possibles, ainsi que leurs mélanges, les composés de formule (I) :

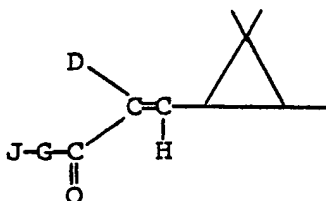
5



10

dans laquelle le radical ACOO est fixé en position 1 ou 2, A représentant le radical :

15



dans lequel D représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un radical alcoxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, G représente un atome d'oxygène ou de soufre et J représente ou bien un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents, ou bien un groupement aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels identiques ou différents, ou bien un radical hétérocyclique éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements fonctionnels, identiques ou différents,

- Z en position 1, 2, ou 3 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone ou un groupement céto, n représentant le nombre 1, 2 ou 3 ;

- Y en position quelconque sur le noyau aromatique représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical CF_3 , un radical CN, un radical aryle éventuellement substitué renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, un radical alkyle linéaire ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, éventuellement substitué

par un ou plusieurs atomes d'halogène par un radical CN, $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}_1$, CO_2R_2 ou OR_3 , R_1 , R_2 et R_3 représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, un radical aryle éventuellement substitué renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone, m représentant le nombre 1 ou le nombre 2.

- W en position quelconque sur le noyau phényle, représentant soit l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour Y, soit un radical NO_2 , OCH_3 , N_3 , $\text{N}(\text{R}_4)_2$ ou SnR_5 , R_4 et R_5 représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé, renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, p représentant le nombre 1 ou le nombre 2, à la condition que si Z et W représentent un atome d'hydrogène,

si le radical $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{AC}-\text{O}$ est en position 2 et si n représente le nombre 1, Y ne représente pas un radical phényle en position 4.

2.- Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dans lesquels D représente un atome d'hydrogène, G un atome d'oxygène, et J un radical alkyle linéaire ramifié ou cyclique saturé ou insaturé renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

3.- Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dans lesquels D représente un atome de fluor, G et J conservant la même signification que dans la revendication 2.

4.- Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène ou de fluor.

5.- Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lesquels W représente un atome d'hydrogène.

6.- Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lesquels le radical $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{A}-\text{C}-\text{O}$ est en position 1.

7.- Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lesquels Y est en position 4 et m représente le nombre 1.

8.- Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 5 à 7, dans lesquels Y représente un atome de brome, un groupement $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ou $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{N}$.

9.- Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 8, dans

lesquels Y représente le radical $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$.

10/. Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- le [1R-[1alpha,3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- 10 - le [1R-[1alpha(R*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- le [1R-[1alpha(R*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- 15 - le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.
- le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 2-fluoro 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-cyano 1-indanyle.
- le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 1-indanyle.
- 20 - le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(E)]] 3-(3-éthoxy 2-fluoro 3-oxo 1-propényl) 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 2-indanyle.
- le [1R-[1alpha(RS*),3alpha(Z)]] 3-[3-(1,1-diméthyléthoxy) 3-oxo 1-propényl] 2,2-diméthyl cyclopropanecarboxylate de 4-(2-propényl) 2-indanyle.
- 25 11.- Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour leur utilisation à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les parasites des animaux à sang chaud.
- 12.- Les compositions pesticides destinées à la lutte contre les parasites des végétaux, les parasites des locaux et les parasites des animaux à sang chaud, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif au moins un composé défini à l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 13.- Les compositions insecticides renfermant comme principe actif, au moins l'un des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 35 14.- Les compositions acaricides destinées à lutter contre les acariens parasites des végétaux, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 15.- Les compositions nématocides renfermant comme principe actif, au moins

l'un des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

16.- Les compositions acaricides destinées à lutter contre les acariens parasites des animaux, renfermant comme principe actif au moins l'un des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

5 17.- Les compositions destinées à l'alimentation animale, caractérisées en ce qu'elles renferment comme principe actif au moins l'un des composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10.

18.- Associations douées d'activité insecticide, acaricide ou nématocide, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme matière active, d'une part, un
10 au moins des composés de formule générale (I), et d'autre part, un au moins des esters pyréthrinoïdes choisis dans le groupe constitué par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido méthylique, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique, d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques des acides chrysanthémiques, par les esters
15 d'alcools 5-benzyl 3-furyl méthylique des acides 2,2-diméthyl 3-(2-oxo 3-tétrahydrothiophénylidène méthyl) cyclopropanecarboxyliques, par les esters d'alcools 3-phénoxy benzyliques et d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques des acides 2,2-diméthyl 3-(2,2-dichlorovinyl) cyclopropanecarboxyliques, par les esters d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques d'acides 2,2-
20 diméthyl 3-(2,2-dibromovinyl) cyclopropanecarboxyliques, par les esters d'alcools 3-phénoxy benzylique des acides 2-parachlorophényl 2-isopropyl acétiques, par les esters d'alléthrolones, d'alcool 3,4,5,6-tétrahydrophthalimido méthylique, d'alcool 5-benzyl 3-furyl méthylique, d'alcool 3-phénoxy benzylique et d'alcools alpha-cyano 3-phénoxy benzyliques des acides
25 2,2-diméthyl 3-(1,2,2,2-tétrahaloéthyl) cyclopropanecarboxyliques, dans lesquels "halo" représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, étant entendu que les composés de formule (I) peuvent exister sous toutes leurs formes stéréoisomères possibles de même que les copules acides et alcools des esters pyréthrinoïdes ci-dessus.

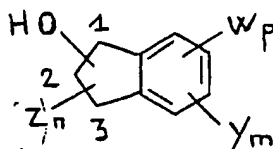
30 19.- Procédé de préparation des composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10 caractérisé en ce que l'on soumet un acide de formule (II) :



(II)

35

dans laquelle A est défini comme dans la revendication 1 ou un dérivé fonctionnel de cet acide à l'action d'un alcool de formule (III) :



(III)

5

dans laquelle W, Y, Z, m, n et p sont définis comme précédemment pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

20/. Les alcools de formule (III) tels que définis à la revendication 19 sous formes dédoublées.

10 21/. Les alcools de formule (III) tels que définis à la revendication 19 dont les noms suivent :

- le [1alpha(RS),2bêta(RS)] 1-fluoro 4-(2-propényl) 2-indanol,
- le cis (+) 2-fluoro 4-(2-propényl) 1-indanol,
- le [1alpha(R),2alpha(S)] + [1alpha(S),2alpha(R)] 2-chloro 4-(2-propényl)

15 1-indanol,

- le 2-méthyl 4-(2-propényl) 1-indanol,
- le 5-(2-propényl) 1-indanol,
- le 6-(2-propényl) 1-indanol,
- le 2-indanol,

20 - le alpha-cyano 1-hydroxy 4-indaneacétate d'éthyle,

- le 1-hydroxy 7-indanecarbonitrile,
- le 1-hydroxy 6-indanecarbonitrile,
- le 1-hydroxy 5-indanecarbonitrile,
- le 2-hydroxy 4-indanecarbonitrile,

25 - le 4-(2-chloro 2-propényl) 1-indanol.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/FR 89/00087

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all) *		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int.Cl. ⁴ : C 07 C 69/74, C 07 C 69/743, C 07 C 69/747, Int.Cl. ⁴ : C 07 C 35/32, C 07 C 35/52, A 01 N 53/00, A 61 K 31/215		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
Int.Cl. ⁴ :	A 01 N 53/00, C 07 C 69/00, C 07 C 35/00	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category *	Citation of Document, ¹¹ with indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	US, A, 3647857 (J.W. MORGAN) 7 March 1972 see column 2, lines 14-60	1
X	--	21
A	EP, A, 0003336 (FMC CORP.) 8 August 1979 see claims 1,2	1
A	EP, A, 0063418 (ICI) 27 October 1982 see pages 14,15, example 1	1
X	--	21
A	EP, A, 0215701 (ROUSSEL-UCLAF) 25 March 1987 see claims 1,8	1
A	US, A, 4263319 (J.F. ENGEL) 21 April 1981 see column 1, line 51 - column 2, line 22	1

<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>* Special categories of cited documents: ¹⁰</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report	
16 June 1989 (16.06.89)	17 July 1989 (17.07.89)	
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer	
European Patent Office		

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 8900087
SA 27928

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 07/07/89. The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US-A- 3647857	07-03-72	None	
EP-A- 0003336	08-08-79	AT-B- 367391	25-06-82
		AT-B- 370589	11-04-83
		AU-B- 535346	15-03-84
		AU-A- 4350779	26-07-79
		JP-A- 54112820	04-09-79
		US-A- 4238505	09-12-80
		US-A- 4243677	06-01-81
		OA-A- 6278	30-06-81
		US-A- 4263319	21-04-81
EP-A- 0063418	27-10-82	AU-B- 550039	27-02-86
		AU-A- 8222382	21-10-82
		CA-A- 1187090	14-05-85
		JP-A- 57181031	08-11-82
		US-A- 4431834	14-02-84
EP-A- 0215701	25-03-87	FR-A,B 2586675	06-03-87
		AU-A- 6186386	05-03-87
		JP-A- 62116543	28-05-87
US-A- 4263319	21-04-81	US-A- 4346251	24-08-82
		US-A- 4335252	15-06-82
		US-A- 4333950	08-06-82
		AT-B- 367391	25-06-82
		AT-B- 370589	11-04-83
		AU-B- 535346	15-03-84
		AU-A- 4350779	26-07-79
		EP-A,B 0003336	08-08-79
		JP-A- 54112820	04-09-79
		OA-A- 6278	30-06-81
		US-A- 4243677	06-01-81

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale N° PCT/FR 89/00 087

I. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ⁷		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
CIB ⁴ : C 07 C 69/74, C 07 C 69/743, C 07 C 69/747, C 07 C 35/32, C 07 C 35/52, A 01 N 53/00, A 61 K 31/215		
II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTÉ		
Documentation minimale consultée ⁸		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB ⁴	A 01 N 53/00, C 07 C 69/00, C 07 C 35/00	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté ⁹		
III. DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS ¹⁰		
Catégorie [*]	Identification des documents cités, ¹¹ avec indication, si nécessaire, des passages pertinents ¹²	N° des revendications visées ¹³
A	US, A, 3647857 (J.W. MORGAN) 7 mars 1972 voir colonne 2, lignes 14-60	1
X	--	21
A	EP, A, 0003336 (FMC CORP.) 8 août 1979 voir revendications 1,2	1
	--	
A	EP, A, 0063418 (ICI) 27 octobre 1982 voir pages 14,15, exemple 1	1
X	--	21
A	EP, A, 0215701 (ROUSSEL-UCLAF) 25 mars 1987 voir revendications 1,8	1
	--	
A	US, A, 4263319 (J.F. ENGEL) 21 avril 1981 voir colonne 1, ligne 51 - colonne 2, ligne 22	1
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>[*] Catégories spéciales de documents cités: ¹¹</p> <p>« A » document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>« E » document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>« L » document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>« O » document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>« P » document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>« T » document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>« X » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>« Y » document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>« & » document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
IV. CERTIFICATION		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale	
16 juin 1989	17. 07. 89	
Administration chargée de la recherche internationale	Signature du fonctionnaire autorisé	
OFFICE EUROPEEN DES BREVETS	P.C.G. VAN DER PUTTEN	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 8900087
SA 27928

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 07/07/89
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US-A- 3647857	07-03-72	Aucun	
EP-A- 0003336	08-08-79	AT-B- 367391	25-06-82
		AT-B- 370589	11-04-83
		AU-B- 535346	15-03-84
		AU-A- 4350779	26-07-79
		JP-A- 54112820	04-09-79
		US-A- 4238505	09-12-80
		US-A- 4243677	06-01-81
		OA-A- 6278	30-06-81
		US-A- 4263319	21-04-81
EP-A- 0063418	27-10-82	AU-B- 550039	27-02-86
		AU-A- 8222382	21-10-82
		CA-A- 1187090	14-05-85
		JP-A- 57181031	08-11-82
		US-A- 4431834	14-02-84
EP-A- 0215701	25-03-87	FR-A, B 2586675	06-03-87
		AU-A- 6186386	05-03-87
		JP-A- 62116543	28-05-87
US-A- 4263319	21-04-81	US-A- 4346251	24-08-82
		US-A- 4335252	15-06-82
		US-A- 4333950	08-06-82
		AT-B- 367391	25-06-82
		AT-B- 370589	11-04-83
		AU-B- 535346	15-03-84
		AU-A- 4350779	26-07-79
		EP-A, B 0003336	08-08-79
		JP-A- 54112820	04-09-79
		OA-A- 6278	30-06-81
		US-A- 4243677	06-01-81